UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1946-1947. — N° 97

LES EMBOLIES ARTÉRIELLES DES MEMBRES LEUR TRAITEMENT PAR LES ANTICOAGULANTS

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 11 juillet 1947

PAR

Jean ALDEBERT

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies.
Ancien Externe des Hôpitaux.
Diplômé de Médecine Coloniale.

Né à MONTPELLIER (Hérault), le 7 novembre 1921.

Examinateurs de la Thèse :

MM. CREYX, professeur ..... *Président.*
PAPIN, professeur .....
DUFOUR, agrégé ..... *Juges.*
SARIC, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1953

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1946-1947. — N° 97

LES EMBOLIES ARTÉRIELLES DES MEMBRES LEUR TRAITEMENT PAR LES ANTICOAGULANTS

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 11 juillet 1947

PAR

Jean ALDEBERT

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies.
Ancien Externe des Hôpitaux.
Diplômé de Médecine Coloniale.

Né à MONTPELLIER (Hérault), le 7 novembre 1921.

Examinateurs de la Thèse

MM. CREYX, professeur	*Président.*
PAPIN, professeur	*Juges.*
DUFOUR, agrégé	
SARIC, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1953

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.

ASSESSEUR : M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, H. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
id.	CREYX.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurg. et gynécol.	CHARRIER.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique méd. et pharmaceutique	PIFFAULT.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Hygiène	PIÉCHAUD.	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Médecine légale et déontologie.	DERVILLÉE.	Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	REBOUL.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET
Chimie	CHELLE.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	CASTAGNOU.
Pharmacie	VITTE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Physiologie	FABRE.	Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. PERRENS (Maladies mentales) — DUFOUR (Anatomie) ; GIRARD (Histoire naturelle pharmaceutique) ; — MESNARD (Pharmacie).

MAITRE DE CONFÉRENCES

M. BLANQUET (Physique pharmaceutique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	N...	Obstétrique	N...
Physiologie	N...	id.	MAHON.
Médecine générale	BROUSTET.	Ophtalmologie	BESSIÈRE.
id.	SARIC.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	DUBARRY.	Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
id.	F.-J. TRAISSAC	Histologie	MAYER.
id.	BERGOUIGNAN.	Physique médicale	N...
Pédiatrie et puériculture	VERGER.	Chimie gén. pharm. et toxicol.	N...
Chirurgie générale	MASSÉ.	Histoire natur. méd. et parasitol.	N...
id.	MAGENDIE.	Pédiatrie et Puériculture	VERGER.
id.	POUYANNE.	Méd. légale et méd. du travail.	L'ÉPÉE.
id.	LAUMONIER.	Electroradiologie	LACHAPÈLE.
id.	CHAVANNAZ.	Odonto-stomatologie	MARONNEAUD.
Chimie biologique	TAYEAU.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.	Cryptogamie	GIRARD.
Accouchements	N...	Pharmacie galénique	MESNARD.
Puériculture	PERY.	Bactériologie	MOUREAU.
Urologie	N...	Physiologie	Mlle ROUGIER
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Chimie biologique	N...
Ophtalmologie	N...	Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL.
Anatomie	RIGAUD.	Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
Chimie minérale	N...	Electroradiologie	CAILLON.
Botanique	GIRARD.		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MES AMIS

A Monsieur le Médecin général de 2e classe GALIACY

Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine
et des Troupes coloniales,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre.
Médaille de la Résistance,

A Monsieur le Médecin en chef de 2e classe BOURRET

Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine
et des Troupes coloniales,
Officier de la Légion d'honneur,
Commandeur du Nichan-Iftikar,
Officier du Ouissan-Allaouit,

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE MONTPELLIER

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A Monsieur le Docteur LAFARGUE

Chirurgien des Hôpitaux.

Qui nous a donné le sujet de cette thèse et a bien voulu nous éclairer de ses conseils.

A Monsieur GAUSSEN

Chirurgien résidant à l'Hôpital Saint-André.

Qui nous a amicalement dirigé dans la rédaction de ce modeste travail.

AUX MEMBRES DE MON JURY DE THESE :

Monsieur le Professeur PAPIN

Professeur de Clinique chirurgicale,
Chirurgien de l'Hôpital Saint-André,
Membre correspondant de l'Académie de Chirurgie,
Membre de la Société internationale de Chirurgie,
Membre correspondant de l'Académie de Médecine,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Monsieur le Professeur agrégé DUFOUR

Chef des Travaux anatomiques,
Chirurgien des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre.

Monsieur le Professeur agrégé SARIC

Médecin des Hôpitaux

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. CREYX

Professeur de Clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse et nous a guidé de ses conseils éclairés.

LES
EMBOLIES ARTÉRIELLES DES MEMBRES
LEUR TRAITEMENT
PAR LES ANTICOAGULANTS

INTRODUCTION

Lorsque M. le Docteur Lafargue nous proposa cette idée à développer dans une thèse, nous pensions posséder un sujet passionnant, facile et sans embûches. Passionnant certes, il l'est resté. Mais nous nous aperçumes bien vite des difficultés rencontrées pour en faire une thèse digne de ce nom. A l'absence d'une expérimentation personnelle est venue s'ajouter une pauvreté d'observations due à la rareté de ce syndrome clinique et l'obligation de rassembler des faits déjà connus : d'une part, sur les embolies artérielles; d'autre part, sur les substances anticoagulantes. Nous faillîmes céder au découragement; mais M. le Docteur Lafargue, notre maître, et le sympathique chirurgien résidant Gaussen soutinrent de leurs conseils judicieux et de leur amitié l'auteur de ce petit travail en lui montrant l'intérêt que présenterait la confrontation de ces notions.

M. le Professeur Creyx a bien voulu, en nous donnant

l'observation capitale de cette thèse, nous éclairer de ses conseils et nous faire l'honneur d'accepter la présidence de notre jury. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance.

Les anticoagulants actifs *in vivo* sont d'introduction récente dans la thérapeutique. Leur action s'est révélée efficace dans la thrombose veineuse, qui en constitue la principale indication; par analogie, il était, dès lors, bien tentant de les utiliser dans la « thrombo-embolie artérielle ».

Nous rapporterons seulement quatre observations recueillies dans les divers services hospitaliers de Bordeaux, les embolies artérielles n'étant pas très fréquentes. Après avoir rappelé les notions cliniques indispensables, nous insisterons sur le diagnostic différentiel qui, contrairement à ce qui est classiquement enseigné, présente de grandes difficultés. Nous verrons d'ailleurs son importance relative sous l'angle nouveau où nous envisageons le syndrome embolique. En effet, l'anatomie pathologique nous montre que son pronostic est fonction de la thrombose artérielle qu'elle détermine. Que celle-ci soit donc secondaire comme dans l'embolie ou primitive comme dans les thromboses aiguës, les anticoagulants pourront trouver dans ces cas une nouvelle indication. De l'étude qui en a été faite par de nombreux auteurs, nous déduirons leur efficacité, leur posologie et, éventuellent, leur danger.

Nous conclurons en comparant les résultats que l'on peut espérer de leur action avec ceux obtenus par les méthodes antispasmodiques ou chirurgicales classiques.

CHAPITRE PREMIER

DE L'ASPECT CLINIQUE DU SYNDROME EMBOLIQUE : DIFFICULTES DE SON DIAGNOSTIC.

Nous donnerons une définition volontairement simple de l'embolie artérielle : c'est un syndrome d'occlusion artérielle aiguë due à un caillot lancé dans la grande circulation. Nous éliminerons de notre description les embolies microbiennes ou les embolies causées par un corps étranger.

Virchow en fit le premier la description clinique en 1845; en France, le premier cas fut présenté en 1857 à la Société médicale des Hôpitaux, qui l'accueillit avec assez de scepticisme. Les auteurs contemporains, après en avoir complété la symptomatologie, ont éclairci (Leriche) et approfondi par des études expérimentales (Fiolle, Haimovici) [14-21] la pathogénie et la physiopathologie de ce syndrome. Plus récemment encore, celui-ci fut isolé avec une plus grande rigueur des autres causes d'oblitération artérielle.

Parmi ces auteurs, certains, niant la réalité de l'embolie, attribuent aux seuls spasmes ou thromboses aigües les accidents d'ischémie brutale.

Sitôt établie l'existence de ce syndrome, les chirurgiens tentèrent un traitement qui paraissait logique : le rétablissement du courant sanguin par ablation du caillot. Sabanejew, en 1895, conçut et exécuta l'artériotomie de la fémorale pour un embolus que, d'ailleurs, il ne trouva pas. En 1911, Labey fait avec succès l'embolectomie, suivie d'artériorraphie. Einar Key publie, en 1912, la deuxième embolectomie. Enfin, après l'introduction de l'artériectomie et des méthodes sympathicolytiques dans le traitement, les

substances anticoagulantes furent essayées par les Suédois d'abord, par les Anglo-saxons ensuite.

Nous allons rappeler brièvement les notions cliniques classiques de ce syndrome pour insister davantage sur les difficultés du diagnostic.

Le début en est souvent très brutal. C'est une douleur atroce à diffusion centrifuge vers les parties distales du membre; son maximum d'intensité peut se déplacer, traduisant une migration de l'embolus. C'est la « colique artérielle » de Fiolle. Aussitôt, le sujet éprouve un engourdissement et un refroidissement du membre atteint.

Les signes objectifs évidents traduisent l'état d'ischémie du membre, qui est pâle, marmoréen puis livide et cyanotique. Le pouls a disparu, et parfois on peut sentir un coup de bélier au-dessus de l'asphygmie. Les téguments sont froids. Les réflexes sont diminués ou nuls, la sensibilité cutanée perturbée, le membre inerte. Il est classique, en présence d'un tel syndrome, de rechercher les oscillations au Pachon : elles disparaissent brusquement au-dessous de l'obstruction (Jeanneney). Le siège de la douleur, le niveau des modifications thermiques du membre et de sa coloration, la prise du pouls, peuvent aider à localiser l'embolus.

Mais, en réalité, seule l'artériographie au thorotrast peut permettre un diagnostic positif et topographique exact. Fontaine [15 *bis*] en rapporte trois observations. Il obtient, dans ces cas, une image en cupule caractéristique : les artères au-dessus de l'embolus sont saines et émettent régulièrement des collatérales jusqu'au siège de celui-ci. Enfin, l'auscultation du cœur permettra de dresser le bilan du système cardio-vasculaire.

L'évolution peut se faire : soit vers la restitution complète, comme dans les « embolies manquées » de Fiolle [14], le processus restant encore mystérieux faute de contrôle radiographique; soit vers la gangrène le plus souvent, gangrène sèche au début, s'infectant par la suite et nécessitant l'amputation; soit vers un état neuropragique; le sujet souf-

fre alors d'une claudication intermittente; des troubles trophiques s'installent : sécheresse de la peau, infiltration des extrémités, chute des ongles, rétraction tendineuse.

A ce tableau classique bien schématisé, de nombreux auteurs ont fait des retouches, établi des nuances, compliquant ainsi sérieusement le diagnostic. Les « anomalies du syndrome embolique » grouperont les diverses formes cliniques [1-17] :

— les embolies occultes découvertes à l'autopsie ou soupçonnées en raison du développement ultérieur des signes de meiopragie;

— les embolies manquées ou abortives, dont Haimovici [21] a publié 35 observations, dues soit à un spasme modéré curable, soit à une thrombose secondaire faible ou nulle;

— les formes progressives que Mac Kehnie et Allen trouvent dans 53 % des cas, caractérisées par des douleurs névralgiques, des crises d'angiospasmes;

— les syndromes emboliques avec persistance des oscillations (observation de Lemierre et Duruy, 1937);

— les formes compliquées de phlébite; un œdème considérable apparaît, mais toujours secondaire.

La création de ces formes cliniques multiples a eu l'inconvénient de faire de l'embolie la seule étiologie à laquelle pensent encore trop souvent les médecins en face d'un syndrome d'oblitération artérielle.

Il faut savoir éliminer le spasme pur isolé qui, sur l'artère saine, est une rareté. Leriche [32] et Langeron [27] en rapportent des observations contrôlées à l'artériographie et à l'intervention. Le plus souvent, il s'agit de spasmes secondaires à une thrombo-phlébite; les observations en sont nombreuses (Garden et Desjaques, Wertheimer et Trich, Loewe, Fontaine, Israël, Routier, Iselin, Heim de Balzac plus récemment) [41] l'atteinte veineuse se marque toujours par un œdème d'emblée important. Il s'agit d'irritation de voisinage ou même de thrombose artérielle par propagation à l'adventice de l'infection veineuse.

Si l'on sait que l'on considère actuellement comme fréquentes chez les cardiaques ces phlébites, ou la simple thrombose par stase, on comprendra les difficultés de la tâche du clinicien.

Le spasme peut être causé par une lésion d'endartérite isolée ou se produire chez un artérioscléreux connu. Wertheimer [50] rapporte trois observations où l'artériographie révéla l'absence d'obstacles, mais la présence d'un spasme et de légères lésions d'endartérite.

Après avoir éliminé les différentes causes de spasmes, il faut penser aussi à la thrombose aiguë, qui est peut-être la cause la plus fréquente des oblitérations artérielles brutales. Négligeons les maladies thrombogènes : les artérites juvéniles à début aigu, dont Léo Burger signale une faible proportion; les artérites séniles à début aigu, dont le diagnostic est facilité par l'état des artères; les artérites réchauffées, dont les antécédents sont connus.

Nous classerons un peu à part les accidents ischémiques survenant dans les endocardites aiguës, subaiguës ou à évolution lente. On tend de plus en plus à les attribuer à des thromboses brusquement constituées et causées par des lésions d'endothélite généralisée. Toutefois, si pour les petits vaisseaux cette explication est la plus exacte, pour les gros vaisseaux, l'hypothèse d'embolie est la plus vraisemblable (Jouve).

Mais nous voulons insister surtout sur les thromboses brusquement constituées sur une zone d'endartérite localisée et ignorée; elles réalisent le même tableau que l'embolie. Voici une observation obligeamment prêtée par M. le Docteur Lafargue :

Observation I.

M. X..., 56 ans, est un hypertendu en phase de décompensation. Son hypertension, dont le début remonte à dix ans, a résisté à tous les traitements médicaux comme aux infiltrations des splanchniques.

En montant un escalier, il ressent une douleur violente au niveau du mollet gauche, puis constate un refroidissement avec pâleur du pied et de la partie inférieure de la jambe. Au Pachon, on ne trouve pas d'oscillations au niveau des malléoles. Le lendemain matin, le pied est violacé, la jambe est froide. Le trajet vasculaire, à la partie inférieure du creux poplité, est douloureux. Les oscillations sont absentes au niveau du tiers supérieur de la jambe. L'infiltration lombaire est pratiquée, mais ne donnera pas de résultat, car au bout de quarante-huit heures le refroidissement des téguments a gagné la partie inférieure de la cuisse, et leur aspect violacé s'étend à toute la jambe. On réveille un point douloureux net sur le trajet des vaisseaux, au niveau du canal de Hunter. Les oscillations sont très faibles à la partie inférieure de la cuisse.

Le malade accepte l'intervention à condition que l'on tente l'impossible pour conserver son membre. L'opération consiste à découvrir les vaisseaux au niveau du canal de Hunter. L'artère est thrombosée, car la ponction est blanche, et elle ne bat pas à la partie inférieure du canal. Il faut remonter au-dessous pour trouver la zone non thrombosée. L'adventice et les tissus périartériels sont très infiltrés, œdémateux, saignant en nappe. L'artère est sectionnée après l'application d'un catgut d'attente, qui ne sera serré qu'après la projection d'un jet de sang qui porte à plus d'un mètre; la veine étant le siège d'une coagulation qui marche parallèlement à celle de cette dernière, elle est aussi sectionnée à peu près au même niveau que l'artère fémorale.

Pendant vingt-quatre heures, les douleurs ont disparu; la teinte violacée s'est atténuée au-dessous du genou; en même temps, la peau se réchauffe dans ces mêmes régions; mais petit à petit les douleurs reparaissent et s'accentuent, la teinte violacée se rétablit et remonte de plus en plus; la chaleur, que le membre avait retrouvée, fait place à un refroidissement des téguments. Au bout de trois jours, le malade accepte une amputation de cuisse, qui est pratiquée au tiers moyen : elle montre une artère et une veine oblitérée et une tranche de section qui saigne à peine. L'état général s'aggrave de plus en plus; quand le malade meurt, trois jours après la dernière intervention, son moignon est froid, violacé, insen-

sible aux attouchements, bien qu'étant le siège de douleurs spontanées intolérables. Toute pulsation a disparu, alors qu'on pouvait très bien en percevoir antérieurement.

Fontaine [15 *bis*] relate six observations semblables où la thrombose a débuté brusquement; l'artériographie lui a permis de saisir sur le vif le processus thrombosant : l'image en coulée, associée à celle des lésions d'endartérite et si différente de l'image en cupule propre à l'embolie, confirma son diagnostic.

Insistons ici sur l'intérêt de l'artériographie : aucune observation n'est réellement valable si elle n'en comporte une avant et après le traitement institué; c'est le seul moyen de le diriger de façon profitable et d'éviter de vaines discussions. Il est à déplorer que les difficultés matérielles actuelles ne permettent pas encore de pratiquer couramment cette méthode de diagnostic. De plus, il n'est peut-être pas sans danger d'injecter des substances opaques dans un vaisseau qui est le siège d'un processus thrombosant.

En résumé, la clinique ne peut à elle seule différencier l'embolie :

— du spasme, primitif ou plus fréquemment secondaire à une thrombose veineuse, ou à des lésions d'endartérite non décelables à la simple palpation de l'artère [50];

— des thromboses aiguës sur artères macroscopiquement saines.

Seule, l'artériographie, sous les réserves indiquées plus haut, examen complémentaire indispensable, permettra d'en faire le diagnostic.

Mais, si difficile que soit ce dernier, il ne nous est pas permis actuellement de nier l'existence de l'embolie; nous reportant aux travaux d'Haimovici et aux contrôles radiographiques de Leriche et Fontaine, nous tiendrons pour valables les descriptions qui en ont été faites.

CHAPITRE II

DE LA PATHOGENIE DE L'EMBOLIE

Nous allons maintenant étudier la pathogénie des accidents qui nous servira de base au traitement proposé [17 *bis*].

Le caillot provient rarement d'un anévrisme ou d'une plaie opératoire; le plus souvent, il se détache des parois du cœur gauche, l'oreillette dans la fibrillation, le ventricule dans l'insuffisance cardiaque et l'infarctus (Best et Scotland [38]), quand des contractions plus énergiques reprennent sous l'influence d'un traitement toni-cardiaque; ce caillot, de petit volume, augmenterait de taille au cours de son voyage; agissant comme un corps étranger, il provoque la conglomération des éléments figurés du sang et surtout des plaquettes; cet embole se fixe avec une plus grande fréquence aux membres inférieurs, et plus particulièrement au niveau d'une bifurcation artérielle. La circulation tend aussitôt à se rétablir. Le sang revient, en effet, dans le tronc principal en passant à contre-courant dans les collatérales les plus voisines. Les muscles, véritables éponges vasculaires, ont un rôle primordial comme voie anastomotique courte; il y a donc des zones dangereuses électives, les carrefours vasculaires et les régions tendineuses comme le creux poplité [43].

Dès la fixation de l'embolus, le système nerveux artériel réagit par une vaso-constriction au niveau du lieu de fixation et en aval. C'est la phase clinique de stupeur du membre et de douleur; cette réaction diminue d'autant la capacité des voies de retour. En amont et en aval se cons-

titue le « caillot prolongé », sorte de gelée molle écrasée par les doigts qui palpent l'artère et les clamps; la rapidité de sa formation qui, en moyenne, est de quatre à cinq heures, dépend de l'intensité de la circulation collatérale et de la septicité du caillot.

Les parois artérielles sont précocement le siège d'une infiltration leucocytaire d'autant plus importante que le caillot est plus septique. La gainite extériorisée est l'expression la plus complète de l'infiltration adventicielle; à ce stade, veine et artère sont soudées dans un bloc fibreux. Résultat de la dénutrition des parois artérielles et de l'irritation de contact, l'endothélite se constitue plus tardivement; elle provoque la formation d'une « thrombose secondaire » extensive, constituée en dix heures si le caillot est septique, beaucoup plus lentement si le caillot ne l'est pas. Gagnant progressivement les collatérales, elle aggrave l'ischémie et fait apparaître la gangrène.

L'embole provoque donc par sa présence une réaction vaso-constrictive intense (Leriche); avant la dixième heure se constitue un caillot prolongé; après, évolue la thrombose au contact de l'endartérite, bloquant successivement toutes les voies de retour. Les deux éléments constitutifs du syndrome embolique s'associent et s'entretiennent l'un et l'autre : la vaso-constriction, provoquant une stase sanguine, favorise l'extension de la thrombose, et celle-ci, en s'organisant, entretient le spasme.

Mais le pronostic de l'embolie réside dans l'étendue de la thrombose secondaire. C'est sur elle que nous essaierons d'agir. Pour comprendre le mécanisme d'action des substances que nous emploierons, il nous paraît indispensable de rappeler ce que l'on entend par thrombose et les données récentes sur la coagulation du sang.

CHAPITRE III

DE LA COAGULATION DU SANG ET DE LA THROMBOSE

La nature enzymatique du processus de la coagulation du sang est à peu près universellement admise. Une série de ferments présents dans le sang, mais le plus souvent à l'état inactif, entrent en jeu selon le schéma classique de Morawitz et Bordet [16-43].

Dans la première phase, la thromboplastine, la prothrombine et le calcium s'unissent pour donner la thrombine.

Dans la deuxième phase, la thrombine et le fibrinogène donnent la fibrine.

Nous allons examiner rapidement ces divers éléments.

Dans la première phase entre en jeu :

1° La vitamine K, dont l'organisme fait la synthèse grâce à la flore microbienne intestinale. La bile est indispensable à son absorption; elle n'a aucun rôle direct dans la coagulation mais est nécessaire à la synthèse de la prothrombine par le foie. Il y a donc, en plus de celle causée par des lésions hépatiques, une hypoprothrombinémie par avitaminose K due [16] :

a) à un défaut de synthèse par une flore intestinale absente (nouveau-nés) ou détruite (sulfaguanidine);

b) à un trouble de l'absorption des graisses en général et de la vitamine K liposoluble en particulier (ictère par rétention, sprue);

c) à un défaut d'utilisation de la vitamine K par le foie, sous l'action du dicoumarol et des salicylates.

2° Les activateurs de la prothrombine, qui sont :

a) La thromboplastine, d'origine plaquettaire, de nature lipoïdique et thermostable. Feissly trouve en plus un acti-

vateur thermolabile, probablement adsorbé à la surface des plaquettes;

b) Un activateur plasmatique ou tryptase plasmatique de Frédéricq, détruit à 60°; c'est probablement un ferment protéolytique, se trouvant à l'état de protryptase dans le sang circulant et inhibé par une antitryptase.

3° La thrombine : c'est une englobuline, isolée par le procédé indirect de Quick, qui mesure le temps de coagulation du plasma oxalaté, recalcifié et additionné de thromboplastine en excès. En clinique, on établit un taux de prothrombine par rapport à la teneur d'un sang normal, qui est supposé en contenir 100 %. Elle est constituée (Quick) par un facteur A disparaissant par la chaleur et le vieillissement, que Frédéricq assimile à la tryptase plasmatique, et un facteur B ou prothrombine proprement dite. Ces deux corps seraient unis (Quick) par le calcium, formant un complexe d'adsorption tryptase division — calcium — prothrombine, qui accélérerait l'activation de cette dernière. Ces divers éléments réagissent de la façon suivante : la thromboplastine thermostable active la tryptase plasmatique, qui lyse la molécule de prothrombine-globuline inactive, en plusieurs molécules d'albumine active ou thrombine (Astruf et Darling).

La deuxième phase de la coagulation fait intervenir :

1° La thrombine, ferment protéolytique dont l'action coagulante prédomine grâce à l'action des globulines plasmatiques antifibrinolytiques (Hudeman, Nolf). Certaines enzymes microbiennes, du type de la staphylocoagulase, et certains venins sont thrombomimétiques. Ces substances provoquent la dénaturation du fibrinogène, c'est-à-dire sa transformation en un gel fibrillaire insoluble, la fibrine (Diebold, Juhling, 1938; Lokereen, Compagne, 1938).

2° Le fibrinogène, qui se trouve dans le sang au taux de 4 à 5 grammes au litre; c'est une protéine de nature certainement particulière, puisque les diverses enzymes coagu-

lantes ne dénaturent qu'une seule et même protéine : le fibrinogène.

Il y a, en plus, des anticoagulants physiologiques :

1° L'héparine; elle a une action antithrombique et une action antitryptasique (Frédéricq) en présence de cofacteurs plasmatiques différents. Le premier cofacteur serait voisin de l'antithrombine (pour Quick, ils seraient indentiques; pour Astrup et Darling, 1941, différents) [3-16].

2° L'antithrombine physiologique, qui donne avec la thrombine une métathrombine dont le rôle n'est pas clairement élucidé.

En résumé, dans la première phase, les agents activateurs de la protryptase donnent une tryptase qui active la prothrombine en présence de calcium, peut-être par la formation d'un complexe d'absorption calcium-tryptase-prothrombine, qui, aboutissant à une protéolyse, donne la thrombine.

Dans la deuxième phase, la thrombine, dénaturant le fibrinogène, donne la fibrine. A chaque échelon se trouvent des inhibiteurs : antitryptase, antiprothrombine, antithrombine, de nature plus ou moins déterminée.

Mais la thrombose est un phénomène vital que l'on ne peut assimiler entièrement à une simple coagulation et dont les lois nous échappent encore pour la plupart [31]. Les modifications de la prothrombine sanguine ne semblent pas favoriser la thrombose. Les hyperprothrombinémies dans les phlébites sont inconstantes et d'ailleurs discutées. Peters [38] en trouve dans la thrombose aiguë des coronaires, par une méthode de dosage sur plasma dilué que beaucoup n'acceptent pas. D'ailleurs, pour Frédéricq, la méthode de Quick dose en même temps la tryptase plasmatique, ce qui pourrait expliquer ces irrégularités. Nous-même avons recherché de telles modifications chez les cardiaques et les artéritiques. Nous n'avons rien trouvé, si ce n'est une hypoprothrombinémie à 30 % dans une thrombose aiguë (obs. V).

Les modifications des globulines plasmatiques seraient peut-être plus actives; après l'accouchement ou l'acte opératoire, on a une hémoconcentration avec hyperglobulinémie et augmentation du fibrinogène [34]. Mais on le trouve aussi dans les syndromes malins des maladies infectieuses sans qu'il y ait thrombose plus fréquente. Il semble que ce soit au décours des maladies infectieuses que se produise la thrombose, à la faveur des modifications considérables qui ont lieu pendant la crise et la convalescence. En dehors de perturbations de la crase sanguine, il peut s'agir soit d'infection pariétale vasculaire (endothélite), soit de la production de ferments du même type que la staphylocoagulase, activateur direct de la thrombine [16].

On pense actuellement que le phénomène initial réside dans l'agglutination des plaquettes sous l'influence d'une augmentation de leur adhésivité et de leur nombre. Mackay et Wright [34] l'ont constaté après l'accouchement et dans les suites opératoires : ce phénomène débute le quatrième jour et atteint son maximum le dixième jour. Or, Witts a mis en évidence un rapport direct entre le nombre des plaquettes et la quantité d'activateur thermostable de la tryptase [16]. L'agglutination des plaquettes provoquerait donc une libération de thromboplastine. Best a reproduit expérimentalement cette agglutination. La coagulation suit alors son cours : la fibrine constituant avec les plaquettes le caillot blanc, adhérant à la paroi des vaisseaux, le caillot rouge se forme ensuite, flottant dans sa lumière. L'ensemble est un gel qui perd de l'eau en se rétractant. S'il le fait trop rapidement, le sang en emporte l'extrémité friable qui constitue l'embolus [15].

Le caillot s'organise ensuite, par pénétration de tissus fibreux et de néo-vaisseaux, et cela d'autant plus lentement que les lésions artérielles sont plus anciennes, plus étendues, et que la media est plus atteinte (Fontaine et Brauzen, Leriche) [31].

CHAPITRE IV

LES ANTICOAGULANTS

Tandis que l'on approfondissait le mécanisme de la coagulation, on découvrait simultanément des substances, intervenant *in vivo* dans la chaîne des réactions, susceptibles de la ralentir. Ces corps sont maintenant bien connus; nous en ferons cependant un bref rappel.

1° L'*héparine*, constituant du sang à des traces indosables, fut découverte par Mac Léan et Howell en 1916. Elle a fait l'objet de nombreux travaux, principalement de la part de Charles et Scotland en 1935, Jorpes et Bergstrom, Gordon et Murray [18]. Isolée du foie du chien par Howell, on la retrouve dans de nombreux viscères : foie de bœuf et poumons surtout. Jorpes et Lison [24], se basant sur des affinités tinctoriales, identiques, ont voulu reconnaître l'héparine dans les granulations des mastocytes d'Erlich. Ceux-ci se trouvent en grand nombre dans le tissu cornéen, ce qui expliquerait l'absence de caillot en cas d'hémorragie de la cornée. On les retrouve aussi en grand nombre autour des vaisseaux.

L'héparine est présente en grande quantité dans le sang des animaux en état de choc peptonique. Isolée ainsi, c'est une substance stable à 100° qui fait partie des acides mucoïtino-sulfuriques. Son activité est graduée en milligrammes de substance sèche et exprimée en unités Howell, quantité d'héparine qui maintient liquide 1 cm^3 de sang de chat conservé au froid, pendant vingt-quatre heures. L'unité Toronto, employée de préférence par les Suédois, vaut 5 unités Howell; 1 mmg. d'héparine cristallisée contient 100 unités Toronto ou 500, selon les fabrications.

Injectée, elle donne pendant une heure une augmentation du temps de coagulation sans modification du temps de saignement; elle disparaît rapidement du sang circulant, d'où nécessité de répéter les injections. Elle diminue l'adhésivité des plaquettes (Best), et nous avons vu précédemment son action antithrombique et antiprothrombique; elle est sans action sur le caillot constitué. L'héparine actuelle est un sel de baryum ou de sodium qui se donne par voie intraveineuse, soit en perfusion, soit de manière discontinue. On l'utilise de plusieurs façons :

— à titre prophylactique : 50 à 75 mg. à 8 heures, 12 heures, 16 heures. A 20 heures, on double la dose. Les jours suivants, on ne donne que de 100 à 200 mg.

— à titre curatif : 150 mg. toutes les quatre heures.

— à titre opératoire dans l'embolectomie : avant l'opération donner environ 2/3 de mg. d'héparine par kilo de poids; mettre au niveau de la plaie opératoire une solution à 1 ‰ et redonner 40 mg. après l'intervention et le jour suivant.

Les Américains [34] ont réussi à mettre l'héparine dans une solution complexe — Pitkin menstrum — contenant avant tout de la gélatine, du dextrose et de l'acide acétique; ce produit est injectable par voie sous-cutanée. L'héparine est libérée très lentement; les injections ne sont faites que tous les deux jours et l'économie de dose est sensible. En moyenne on donne 300 à 400 mg. tous les deux jours.

L'action de l'héparine doit toujours être contrôlée par l'étude quotidienne du temps de coagulation. S'il dépasse 1 heure, il y a gaspillage du produit.

2° Le second groupe d'anticoagulants connus sont les *sels de terres rares*, [7 *bis*], dont les plus actifs sont les sels de Néodyme et, parmi eux, l'acétate. Leur action a été étudiée par Dickerhoff; ils allongent le temps de coagulation à la dose de 35 mg. par kilo de poids, donnés par voie

intraveineuse. Cette action est rapide et se prolonge pendant quarante-huit heures. Des lapins de 5 kilos ont reçu jusqu'à 2 g. et plus, en deux ou trois semaines.

L'acétate de Néodyme provoque aussi une vaso-constriction, puis dilatation sur la veine utilisée, une diminution des globules rouges, des globules blancs et des thrombocytes; à 125 ou 150 mg. ces sels sont mortels parce qu'ils provoquent une hémorragie du bulbe et du cervelet. Des doses non mortelles, mais fortes et répétées, produisent des accidents hémorragiques.

L'atteinte hépatique se marque par une dégénérescence graisseuse et une nécrose centro-lobulaire avec phénomènes de régénération des cellules hépatiques créant des nodules qui contiennent de l'acétate de Néodyme. Ils s'évacuent par les fèces, mais non par les urines.

Employés dans la thrombose expérimentale, pour 25 animaux en expérience, on a 25 succès. Chez l'homme, on a déjà utilisé ce corps pour traiter la tuberculose. La tolérance de l'organisme est large : on peut injecter 100 mg. intraveineux en une fois et 6.000 en dix-huit mois.

Dyckerhoff emploie l'acétate de Néodyme en solution glucosée; au début, on donne 4 mg. par kilo, puis on augmente de 50 mg. toutes les vingt-quatre heures sans dépasser 500 mg. par jour et la dose totale maxima de 10 gr. Le temps de coagulation doit être alors le double du temps normal.

3° *Autre récent anticoagulant, l'Hydrodicoumarol* [11 *bis*] est un produit d'hydratation du Dicoumarol. Il produit une hypoprothrombinémie, dont le maximum se fait sentir six à huit heures après l'injection, à un lapin, de 15 à 120 mg.

4° *Le Dicoumarol* fut découvert en étudiant la maladie hémorragique du bétail due à l'absorption par celui-ci de trèfle pourri ou Mélilots gâté. Les travaux de Auschutz en 1930, de Linck Wisconsin en 1934, de Quick en 1937, de Campbell et de Staham permirent d'isoler les 3-3' méthylène

bis, 4-hydroxycoumarine ou M.B.H.C. responsable des accidents [13-46].

Administré à l'animal, il provoque, après une latence de vingt-quatre heures au moins, une diminution du taux de prothrombine, qui atteint son maximum le deuxième ou troisième jour. Il se relève ensuite pour revenir progressivement à la normale du septième au neuvième jour. Le retard de la coagulation plasmatique est sensible uniquement si le pourcentage de prothrombine est inférieur à 30 %. Pour des doses mortelles, il ne se produit pas de modifications macroscopiques ou microscopiques du foie ou des organes parenchymateux. Il n'a aucune action sur les globules rouges, les globules blancs ou les plaquettes.

Il agit en inhibant électivement la fonction prothrombigénique à partir de la vitamine K; dans la thrombose expérimentale, il a une action préventive très nette; son action curative l'est beaucoup moins, et l'on compte quelques échecs. Les sujets porteurs de thromboses graves deviennent plus résistants au Dicoumarol. Il n'apporte pas de modification du thrombus existant, mais arrête son extension. Pour agir, il doit provoquer une hypoprothrombinémie d'au moins 30 %; la dose active varie avec les sujets; il y a, en effet, une sensibilité individuelle à l'action du Dicoumarol; il serait aussi vasodilatateur peut-être par action toxique sur les capillaires et les tissus, car certaines substances, sans action directe sur l'élaboration de la prothrombine, favorisent sa remontée par action sur les tissus : acétylcholine, alcaloïdes de la caféine (Meunier, Mentzer) [36 *bis*].

Le mécanisme d'action du Dicoumarol est donc différent de celui de l'héparine. L'efficacité de son action doit être contrôlée par le dosage indirect de la prothrombine.

Posologie : la prudence est nécessaire dans l'établissement du traitement. La réaction de l'organisme varie avec les individus; elle est quelquefois déroutante, le taux de prothrombine revenant à la normale, puis diminuant brusquement par une sorte d'action retardée. Des doses plus

importantes sont nécessaires à titre curatif, et leur fractionnement les rend plus efficaces (Wright et Prandoni). Il est prudent de faire un dosage de la prothrombine avant de commencer le traitement pour s'assurer de l'intégrité hépatique du sujet; il faut refaire un dosage deux ou trois jours après, puis le septième jour.

Posologie d'Allen-Barker-Waugt :

300 mg. en deux fois le premier jour;
200 mg. en deux fois le deuxième jour;
100 mg. en deux fois le troisième jour.

Pour Facquet, la dose initiale doit être de 700 à 800 mg. Si le septième jour le taux de prothrombine remonte à 70 %, donner, à ce moment-là, 100 à 200 mg.

Ce corps peut provoquer des accidents hémorragiques. Dans 4 % des cas, on a constaté des purpura, hématomes, au lieu d'injection, gingivorragies, épistaxis. Dans 2 % des cas, des hémorragies moyennes : hématuries, hémoptysies, hémorragies digestives, utérines. Dans 2 % des cas, des hémorragies graves, intrapéritonéales. On ne trouve pas d'embolie provoquée par une lyse éventuelle du caillot.

Le Dicoumarol peut être parfois mal toléré par certains sujets, donnant lieu à des incidents d'ordre digestif — nausées, vomissements, diarrhée — ou d'ordre vasculo-nerveux — syncopes et palpitations.

CHAPITRE V

TRAITEMENT

Echec des méthodes chirurgicales. Indication des anticoagulants.

Nous avons fait un long détour que nous estimions nécessaire pour justifier l'essai d'un nouveau mode de traitement. S'étant adressées tour à tour aux deux éléments du syndrome embolique, les méthodes thérapeutiques classiques ne donnèrent pas toujours les résultats attendus par leurs promoteurs.

Parmi celles-ci, la plus anciennement pratiquée est l'embolectomie, qui s'adresse uniquement à l'obstacle intravasculaire; elle a pour but, en intervenant suffisamment tôt — avant la dixième heure — de rétablir la continuité de la circulation vasculaire. Il est nécessaire d'enlever le caillot prolongé, souvent très considérable, en amont et en aval, et souvent ramifié dans les collatérales. Il faut, pour être certain de l'avoir retiré entièrement, que l'artère saigne par ses deux extrémités distale et proximale; le plus souvent, ceci n'est pas obtenu, d'où récidive de la thrombose.

Malgré tout, la majorité des auteurs considère que l'embolectomie a rempli son but lorsque la vitalité du membre est sauvée. Dans ce cas, il faut alors convenir que la méthode a des succès. Les statistiques de nombreux auteurs sont éloquentes; mais on passe sous silence les cas fréquents où une thrombose menaçante a nécessité l'amputation. On peut se demander si, dans les cas heureux, la circulation a repris dans le tronc principal après l'ablation de l'obstacle, ou si ce sont les collatérales qui, ramenant le sang au-dessous de celui-ci, assurent la nutrition des tissus. Le fait d'observer

des battements dans le segment artériel sous-jacent prouve (Hœffel et Obry [22]) que l'obstacle est minime ou que les collatérales sont d'un calibre suffisant. A défaut de résultats d'artériographie après embolectomie, nous avons trouvé les observations de Langeron et Grégoire [19]; ces auteurs ont eu la curiosité de contrôler sur le vivant le résultat de leur intervention première. L'un et l'autre ont constaté que l'artère était le siège d'un processus thrombosant, plus ou moins localisé, au niveau de la cicatrice de l'artériotomie. Olovson [44] estime également que la thrombose récidive, le plus souvent, sur place.

Si donc, notre traitement proposé permettait d'obtenir le même résultat, en ayant toutefois évité la fatigue d'une opération qui, chez un cardiaque en décompensation, n'est pas négligeable, notre essai serait justifié.

Les travaux de Leriche [32] ont fait espérer que l'artériectomie, en s'adressant aux deux éléments vaso-moteur et thrombosant du syndrome embolique, pourrait donner de bons résultats. Cette opération est logique, puisqu'elle enlève le segment thrombosé de l'artère et permet, en provoquant uen vaso-dilatation des collatérales macroscopiques ou microscopiques, de réablir une circulation compromise; elle peut être exécutée après la dixième heure, mais présente l'inconvénient d'être aveugle : il est, en effet, difficile de savoir où s'arrête le caillot prolongé. De plus, l'opération étant faite plus tardivement que l'embolectomie, le segment distal de l'artère est le siège d'un processus thrombosant, qui s'étend quelquefois si loin qu'il est matériellement impossible de le retirer. L'opération ne visera donc qu'à provoquer une vaso-dilatation; ensuite, la thrombose remontera par les collatérales laissées en place, au-dessus du niveau de la ligature proximale, et provoquera la reprise des accidents. C'est pour cette raison que ses échecs ne se comptent plus (Funck Brentano). Ménégaux [36], Charrier et Goumain [8] en ont rapporté plusieurs cas. M. le Docteur Lafargue a bien voulu nous communiquer deux observations où la ligature d'une artère n'a pas

arrêté le processus thrombosant. La première observation a été relatée dans le chapitre II; rappelons qu'il s'agissait d'une thrombose aiguë de l'artère fémorale; l'artère sectionnée donnait un jet de plus d'un mètre, et malgré ce l'amputation devint rapidement nécessaire.

Observation II.

M. A..., 70 ans, au décours d'une broncho-pneumonie grave, présente progressivement des troubles circulatoires au niveau du membre supérieur. Les téguments sont froids, violacés, insensibles et toute mobilité est abolie. Il n'y a aucune pulsation jusqu'à 6 cm. au-dessus du coude. Ces troubles ont remonté de la main vers le bras. Au bout de cinq jours, l'amputation du bras a lieu dans la chambre même du malade, tant son état est grave. A l'examen de la pièce d'amputation, tous les vaisseaux sont thrombosés, les veines comme les artères. Pendant cinq ans, le sujet se porte bien; puis, au membre inférieur droit, se produisent des phénomènes semblables à ceux qui s'étaient produits antérieurement : refroidissements, cyanose, suppression des oscillations d'abord au coude-pied, puis remontant au-dessus du genou. Au moment où le pied, la jambe et le genou sont violacés, insensibles, couverts de phlyctènes, le malade accepte enfin l'opération; à sa demande, elle ne doit pas être mutilante. Pour enrayer l'extension de la thrombose, on se contente de sectionner l'artère et la veine au niveau du canal de Hunter. On pratique leur ligature en territoire perméable, à la limite de la thrombose. Au réveil, le malade n'éprouve plus de douleurs, et pendant quarante-huit heures la thrombose paraît être arrêtée. Puis, le refroidissement et la cyanose gagnent la cuisse, s'étendent vers la racine du membre, et le malade meurt en plein collapsus.

On a voulu également lutter contre l'élément vaso-moteur du syndrome par des méthodes sympathicolytiques chirurgicales (infiltration du sympathique lombaire par la Novocaïne, sympathectomie) ou pharmacodynamiques (Papavérine, Acétylcholine, Novocaïne ou ammoniaque intra-artériel). Elles ont l'avantage de faire souvent le départ entre les spasmes

purs et les thromboses, mais négligent l'embolus et le caillot prolongé. Adjuvants indispensables, ces traitements ne peuvent être employés isolément. Rapprochons de cette dernière méthode l'exercice vasculaire passif pratiqué en Amérique : le membre est placé dans un appareil où l'on peut alternativement faire le vide et créer une surpression. Ce procédé vise, comme le précédent, à augmenter la circulation collatérale.

Signalons pour mémoire la thrombotrypsie qui, par le massage du membre, cherchait à obtenir le rétablissement de la continuité vasculaire par fragmentation du caillot.

Les méthodes chirurgicales ne parviennent donc pas, le plus souvent, au but qu'elles visent.

Considérant que l'élément majeur du pronostic est la thrombose secondaire, et que dans les thromboses veineuses les substances anticoagulantes ont été employées avec succès, nous devons rechercher si l'embolie n'est pas une nouvelle indication de ces corps, nous pouvons essayer de les employer à titre curatif, pré-opératoire ou préventif.

A titre curatif, nous lutterons efficacement contre l'extension d'une thrombose menaçante. Mais les anticoagulants employés actuellement ne sont pas actifs contre le coagulum constitué. Nous devons, en toute sincérité, rapporter la publication de L. Léger [29], qui signale l'extension de la thrombose veineuse dans quatre observations; ces malades étaient traités au moyen de 300 mg. de « Dicoumarol » tous les deux jours pendant une semaine. Les contrôles phlébographiques ont montré l'extension de la phlébite en cours de traitement. L'Héparine et le Dicoumarol, les deux substances employées actuellement dans la pratique courante, ont des avantages et des inconvénients distincts; l'Héparine agit rapidement, n'est pas toxique, et son activité est aisément contrôlable par l'étude du temps de coagulation. Mais elle est excessivement coûteuse : présentée en flacons de 10 cm^3 contenant 1.000 unités par centimètre cube, elle atteignait, en 1940, le prix de 5 dollars le flacon. Elle est d'ailleurs actuellement

introuvable en France. Le Dicoumarol a l'inconvénient de n'agir qu'après un délai de quarante-huit heures; ce n'est donc pas un médicament d'urgence, la thrombose risquant fort de se développer pendant ce laps de temps. Sa dose efficace est voisine de sa dose toxique, son emploi doit donc être surveillé à l'aide de la mesure fréquente du temps de prothrombine faite par un laboratoire bien équipé. Nous proposons donc le schéma thérapeutique idéal suivant, dès le diagnostic fait d'oblitération vasculaire :

I. Commencer la thérapeutique sympathicolytique habituelle;

II. Injecter tout de suite 300 mg. d'Héparine Pitkin menstruum par la voie sous-cutanée, dont l'action durera quarante-huit heures, ou par voie intraveineuse 150 mg. toutes les quatre heures;

III. Donner en même temps 300 à 400 mg. de Dicoumarol en deux fois dans la journée. Son action ne sera sensible que plus tard; à ce moment-là, les injections d'Héparine pourront être arrêtées.

Le traitement sera poursuivi, sous contrôle du temps de prothrombine, au moyen du Dicoumarol, jusqu'à ce que tout danger de thrombose soit écarté.

Ce schéma a l'avantage de s'appliquer aussi bien à l'embolie qu'à la thrombose aiguë, dans lesquelles se retrouvent les mêmes lésions, mais différenciées par leur chronologie et leur degré d'extension.

Nous n'écartons d'ailleurs pas l'acte chirurgical que l'on pourra pratiquer au moment où tout danger d'intervenir sur une thrombose en pleine évolution est supprimé. Les anticoagulants seront employés avec profit à ce moment-là. C'est ce qui résulte des travaux de Rosenquist [39], Olovson, Gordon et Murray. Ces auteurs considèrent que l'Héparine est un moyen thérapeutique efficace de la plus haute importance dans le traitement conservateur et opératoire des embolies artérielles. Ils recommandent l'emploi de l'Héparine pour le matériel des sutures. Des recherches expérimentales sur

le comportement du temps de saignement soit dans les plaies en général, soit dans l'artériotomie en particulier, ont permis de conclure que la durée et l'intensité du saignement étaient augmentées. Mais en aucun cas il n'y eut d'hématomes ou d'hémorragies secondaires [44].

Expérimentalement, ces auteurs ont pu réaliser des greffes artério-veineuses et signalent que, au bout de trois mois, la paroi veineuse était aussi épaisse que celle de l'artère. Nous pouvons donc espérer un jour réaliser la réfection de la continuité artérielle après artériectomie.

Nous n'avons pas pu trouver de travaux sur l'emploi préopératoire du Dicoumarol. Par contre, il est maintenant classique de l'employer après un acte chirurgical pour prévenir l'apparition de thrombose. La posologie en a été indiquée plus haut.

Il paraît également logique d'essayer de prévenir les accidents emboliques en traitant leur cause.

Les Anglo-Saxons ont employé l'Héparine dans les endocardites infectieuses; il ne semble pas qu'elle ait pu prévenir la formation des caillots. Peters [38] et ses collaborateurs ont essayé le Dicoumarol dans le traitement de l'infarctus du myocarde pour diminuer les récidives et, d'autre part, pour lutter contre la thrombose pariétale au niveau de la zone infarcie. Gordon et Murray [18] ont utilisé l'Héparine dans la thrombose expérimentale des coronaires. Leurs statistiques semblent pour le moment favorables.

CHAPITRE VI

OBSERVATIONS

Voulant illustrer les idées développées jusqu'ici, nous avons recherché dans les divers services des Hôpitaux de Bordeaux des sujets présentant des lésions analogues et traités par les anticoagulants. En neuf mois, nous n'avons trouvé que quatre observations de sujets atteints de syndrome d'oblitération vasculaire, dont trois ont été traités; parmi ceux-ci, deux sont décédés.

Nous rapportons ici leurs observations :

Observation III.

Mme X..., âgée de 40 ans, est hospitalisée dans le service de M. le Professeur Creyx, pour ictus cérébral. Au cours de son séjour, elle fait un infarctus du myocarde, le 1er décembre 1946. A partir de ce moment-là se développe une insuffisance cardiaque fébrile. Dans la nuit du 7 au 8 décembre, elle ressent une douleur violente, syncopale, dans la jambe gauche. Le matin, la sœur du service constate que la partie inférieure de la jambe, au-dessous du mollet, est livide. Progressivement, cependant, la cyanose et la lividité remontent vers la racine du membre. On fait une injection intraveineuse de 10 cm3 de novocaïne; en même temps, 14 comprimés d'anathrombase sont prescrits. Le 9 décembre, le membre atteint est le siège d'un purpura s'étendant jusqu'à la racine de la cuisse. La malade est extrêmement fatiguée, fébrile, le pouls est à 130. Elle part chez elle, mourante.

Le diagnostic porté est celui d'endocardite aiguë avec endothélite généralisée. La réalité du syndrome embolique est douteuse.

Commentaires : Chez cette malade, 1.400 mg. de Dicoumarol n'ont pas empêché l'évolution de la thrombose vers une

gangrène probable, mais ont peut-être provoqué l'apparition du purpura. Le départ de la malade, dû à son état excessivement grave, n'a pas permis de suivre son évolution.

Remarquons que la rapidité des phénomènes a empêché la recherche des tests de la crase sanguine.

Observation IV.

M. X..., âgé de 76 ans, est envoyé par le Docteur X... pour engourdissement de la jambe gauche. Les troubles ont débuté, il y a un mois environ, par des douleurs en coup de poing, au niveau de la face postérieure de la cuisse et du mollet, l'obligeant à arrêter sa marche. Les douleurs ont progressivement augmenté d'intensité et, actuellement, le sujet se plaint d'un engourdissement complet de sa jambe. Au moment où il entre à l'hôpital, dans le service de M. le Docteur Augistrou, le 5 octobre 1946, l'examen révèle des troubles importants de la vascularisation du membre. Une tache rougeâtre, de la taille d'une demi-paume de pain, s'étend sur la face antéro-externe de la jambe gauche. La palpation du mollet, de la plante du pied et de la partie inférieure de la cuisse est douloureuse. Les mouvements sont difficiles, surtout l'extension. On ne trouve ni battements, ni oscillations, au niveau du creux poplité et au-dessous.

L'auscultation du cœur permet d'entendre un souffle diastolique, localisé à la pointe, sans propagation. Il n'est pas retrouvé à la base. Il est facile de constater, en outre, l'existence d'une arythmie extra-systolique.

A partir du 8 octobre, on fait tous les jours une injection d'acécholine et de papavérine. Le 10 octobre, on pratique une infiltration du sympathique lombaire et une injection intra-artérielle de novocaïne. Une demi-heure après, le pied se réchauffe et la teinte cyanotique diminue. Le 11 octobre, l'amélioration ne se maintient pas. Le 14 octobre, une plaque de nécrose apparaît, à tendance extensive. On pratique une nouvelle injection intra-artérielle de novocaïne, et l'on donne 6 comprimés d'anathrombase (600 mg. de Dicoumarol). Le 16, on pratique, devant l'étendue des lésions,

une amputation au tiers supérieur de la cuisse. Le 17 octobre 1946, exitus.

L'examen de la pièce opératoire permet de faire les constatations suivantes : les parois artérielles et veineuses sont macroscopiquement normales; on extrait des vaisseaux un caillot dur de 3 cm., sans qu'il y ait issue de sang.

Commentaires : L'histoire clinique évoque une embolie à début progressif, mais plus vraisemblablement une thrombose artérielle. En l'absence de tout examen complémentaire, 600 mg. de Dicoumarol ont été donnés beaucoup trop tard. L'amputation a été nécessaire au moment où l'action du Dicoumarol était maxima.

Observation V.

(Obligeamment communiquée par M. le Prof. Damade.)

Mme X..., âgée de 74 ans, entre dans le service de M. le Professeur Damade en octobre 1946. C'est une hypertendue de longue date, mais qui n'a jamais présenté de signes fonctionnels d'insuffisance cardiaque. Il y a quelques mois, Mme X... a présenté une syncope qui n'a laissé aucune trace. Depuis lors, s'est installé un syndrome de défaillance cardiaque avec crises douloureuses de type angineux, pseudo-asthme nocturne, dyspnée d'effort et de décubitus, œdème des chevilles. Le 10 novembre, elle ressent une douleur à la cuisse et au mollet droits, qui se précise en trois ou quatre jours. Le membre est froid, pâle; les oscillations ont disparu, mais le pouls est perçu au niveau de l'arcade fémorale. La malade se plaint de fourmillements dans la jambe atteinte. A partir de ce moment-là, on constate une arythmie cardiaque. Elle fait des infarctus pulmonaires à répétition. La température oscille entre 37°5 et 38°. Le 26 novembre, la jambe est cyanosée sur sa face externe seulement. Une gangrène sèche s'installe et s'étend très lentement, mais l'infection se produit, et la malade meurt le 17 décembre 1946. Le traitement suivi a consisté uniquement en l'administration de toni-cardiaques et des injections quotidiennes de 20 cg. d'acécholine.

Commentaires : Nous rapportons l'observation de cette malade, car un dosage de prothrombine fut pratiqué au moment de la constitution de son syndrome ischémique. Il révéla un taux de prothrombine à 30 %. (Dosage fait dans le laboratoire du Docteur Servantie.)

Cette malade a donc constitué une thrombose évolutive avec un taux de prothrombine théoriquement insuffisant pour que se fasse une coagulation intravasculaire. Cette observation met en évidence la nécessité d'un dosage avant l'ingestion de Dicoumarol qui, chez notre malade, aurait certainement provoqué des accidents graves.

Observation VI.

Mme X..., âgée de 51 ans, entre à l'hôpital dans le service de M. le Professeur Creyx pour embolie artérielle.

Brutalement, le 19 octobre 1946, elle présente une crise douloureuse abdominale, siégeant au creux épigastrique avec irradiation en ceinture. En même temps, apparaissent des troubles vasomoteurs du visage : bouffées de chaleur, congestion du visage. Cette crise s'estompe suffisamment pour qu'elle puisse rentrer chez elle et vaquer à ses occupations. Il persiste seulement un fond douloureux. Il n'y a jamais eu de nausées ou de vomissements. Le lendemain, elle va voir son médecin, qui trouve un cœur « fatigué et un foie gros et douloureux ». Après un réveil discret, la douleur de la veille se calme complètement le soir. Nous sommes le 20 octobre 1946. Cinq jours après ce début brutal, elle ressent brusquement une violente douleur dans la jambe gauche, avec sensation de fourmillements et des crampes pénibles irradiées dans tout le membre. Celui-ci s'engourdit, se refroidit et devient blanc. Au dire de la malade, ces phénomènes subjectifs s'arrêtaient nettement au-dessus du genou.

Le médecin, appelé, ne trouve pas d'oscillations dans le membre inférieur mais des battements de l'artère fémorale au pli de l'aine. Le 25 octobre 1946, on constate une légère augmentation de volume du membre inférieur gauche, qui est frappé d'impotence fonction-

nelle totale. Le membre est complètement froid, blanc, et non cyanotique, sans menace de gangrène. Il est impossible de sentir les artères du pied ou de la jambe, alors qu'à droite et à la base du triangle de Scarpa gauche on les sent battre parfaitement bien. On ne trouve, au Pachon, aucune oscillation.

Dans le service de M. le Professeur Charrier, où la malade avait été d'abord transportée, on fait immédiatement une infiltration du sympathique lombaire, une injection de novocaïne péri et intra-artérielle, une injection de 20 cg. d'acécholine et de papavérine. On fait prendre en même temps des comprimés de « Priscol » et 6 comprimés d' « anathrombase » (600 mg. de Dicoumarol). Dans la soirée, le membre se réchauffe, la malade ne souffre plus, peut bouger légèrement les orteils, mais elle garde toujours une sensation d'engourdissement. Le pouls n'est pas revenu. Le 26, l'amélioration est très nette; les mouvements des orteils possibles, mais le pouls tibial n'a toujours pas reparu. Au niveau du cœur, on note un frémissement cataire, un roulement diastolique et un souffle présystolique, difficilement dissociables en raison d'une arythmie complète. Au niveau du poumon, on note l'existence de râles fins aux deux bases. Le traitement est le suivant : infiltration lombaire gauche et administration de « Priscol ». L'amélioration se maintient.

Le 1er novembre 1946, la malade éprouve des sensations de lipothymie, de vertiges, de froid dans la moitié gauche du corps. On constate, à ce moment-là, une hémiparésie gauche avec aphasie discrète et passagère. Tout régresse assez vite. Le 5, elle ressent une douleur à la base de l'hémithorax gauche avec légère dyspnée. On note une diminution du murmure vésiculaire. Pensant à une embolie pulmonaire, on fait une injection intraveineuse de 5 cm³ de novocaïne. A ce moment-là, le temps de saignement est de trois minutes et demie, et le temps de coagulation de quinze minutes. Le 13 novembre 1946, elle est transférée dans le service de M. le Professeur Creyx. L'examen complet du système nerveux révèle des signes d'irritation pyramidale avec déficit moteur léger aux membres supérieur et inférieur gauches. Le cœur est arythmique, la tension artérielle est de : Mx. 17; Mn. 9. Au membre inférieur

gauche, on note la réapparition de légères oscillations. On redonne 50 mg. d' « anathrombase » les 22, 23 et 24 novembre. Le 27, la malade signale une douleur au niveau de l'hypocondre gauche; l'amélioration est rapide, sans expectoration. Le 29, se produit une douleur abdominale médiane, brutale, suivie d'une envie impérieuse d'uriner. Les 29, 30 et le 1er décembre, on redonne 100 mg. d' « anathrombase ». Elle n'a toujours pas cessé de prendre 4 comprimés de « Priscol » par jour. Le 19 décembre, on arrête toute thérapeutique. L'amélioration est très nette, les oscillations ont reparu à gauche : de l'ordre d'une demi-division au niveau de la malléole; une division au niveau du mollet et une et demie au niveau de la cuisse; mais toujours inférieures de moitié à celles du côté sain. Le pouls n'a toujours pas reparu. La malade part chez elle guérie.

Examens complémentaires :

Formule sanguine : Globules rouges, normaux; globules blancs, 6.800; hypoplaquettose.

Prothrombine.		*Anathrombose.*	
14 nov. 1946	40 %		
		25 oct. 1946	600 mg.
19 nov. 1946	80 %		
		22 nov. 1946	50 mg.
		23 nov. 1946	
		24 nov. 1946	
26 nov. 1946	90 %		
		29 nov. 1946	100 mg.
		30 nov. 1946	
		1er déc. 1946	
4 déc. 1946	30 %		

Temps de sédimentation normal.

Image radiologique du cœur correspondant à un rétrécissement mitral.

La malade est toujours restée apyrétique.

Commentaires : En résumé, il s'agit vraisemblablement d'embolies à répétition chez une malade atteinte de rétrécissement mitral en phase de décompensation. Les sympathicolytiques donnés dès le début ont amélioré assez rapidement l'état de la malade et, alors qu'il s'était écoulé presque quarante-huit heures entre le début des accidents au membre inférieur et le début du traitement, il n'y a jamais eu d'évolution spontanée vers la gangrène. Toutefois, les oscillations ne sont revenues que trois semaines après, et toujours diminuées par rapport à celles du côté sain. Le pouls n'a jamais reparu. Ceci permet d'éliminer un simple spasme.

Le « Dicoumarol », administré dès le début, n'a pas été redonné suffisamment tôt pour empêcher le taux de prothrombine de remonter : les accidents emboliques se sont alors reproduits. Il faut regretter qu'une artériographie n'ait pas permis de faire un bilan complet de l'état des artères du membre inférieur gauche, à son entrée dans le service de M. le Professeur Charrier, et avant son départ du service de M. le Professeur Creyx. Nous avons, par ailleurs, indiqué les raisons pour lesquelles de tels examens étaient, à l'heure actuelle, impossibles à pratiquer.

Ainsi, parmi les trois malades ayant reçu un traitement anticoagulant au moyen du « Dicoumarol », deux sont décédés, un seul a présenté une évolution favorable. L'échec apparent de cette thérapeutique a été causé, à notre avis, par une prescription beaucoup trop tardive. La thrombose était alors manifestement trop importante pour que l'arrêt de son extension permît la conservation du membre atteint.

Il serait souhaitable que les substances anticoagulantes soient données, non plus en milieu hospitalier, après une perte de temps plus ou moins considérable, mais par des médecins praticiens eux-mêmes, en présence de tout syndrome d'oblitération vasculaire aiguë. Si le « Dicoumarol », par sa toxicité, empêche la vulgarisation de son emploi, il faut espérer qu'un jour l'héparine, d'un emploi plus maniable, sera mise à notre disposition.

CONCLUSIONS

Nous rappellerons ici les points essentiels de notre exposé :

1° Le syndrome d'occlusion artérielle aiguë n'est pas très fréquent.

2° Il peut être causé par une embolie, un spasme ou une thrombose aiguë, très difficiles le plus souvent à distinguer les uns des autres; il est souhaitable que l'artériographie nous apporte un secours nécessaire.

3° L'embolie et la thrombose aiguë provoquent une ischémie brutale, par un processus identique d'extension progressive, la thrombose dans le tronc artériel principal et ses collatérales.

4° L'échec des thérapeutiques chirurgicales justifie l'emploi des substances anticoagulantes qui ont donné de bons résultats dans la thrombose veineuse.

5° Parmi les corps proposés, deux sont utilisés en pratique : L'héparine et le 3-3' méthylène *bis*, 4-hydrocoumarol ou « Dicoumarol ». Ils ont des propriétés, une action et des indications propres. L'héparine, inoffensive, dont l'action est immédiate, mais brève, sera utilisée dans le traitement d'attaque. Le « Dicoumarol », toxique, agissant après une période de latence assez importante, mais pendant plus longtemps, sera plus utilement employé comme traitement d'entretien.

En dehors du traitement conservateur, ces substances peuvent servir à améliorer le traitement chirurgical, qui conservera ses indications.

6° Des essais de prophylaxie ont été tentés qui ouvrent à l'emploi des substances anticoagulantes des perspectives nouvelles.

Nous regrettons de n'avoir pas pu réunir un ensemble d'observations vraiment démonstratives; mais nous estimons, à la lecture des auteurs étrangers, que ce traitement leur a valu des succès certains. Nous souhaitons qu'un large emploi de la méthode appliquée dans les conditions voulues permette de contrôler ces conclusions et d'obtenir les mêmes résultats rapportés dans ce modeste travail.

•

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président,

M. CREYX.

VU : *Le Doyen*,

R. DUPÉRIÉ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 9 juillet 1947.

Le Recteur de l'Académie,

A. MARCHAUD

BIBLIOGRAPHIE

1. Audier. — Les difficultés du diagnostic d'embolie artérielle des membres. *L'Avenir médical*, janv. 1946, p. 36.
2. — Complexité pathogénique des oblitérations artérielles aiguës des membres chez les cardiaques. *Sud médical et chirurgical*, 31 janv. 1946.
3. Astrup et Darling. — Antithrombine et héparine. *Acta physiol-scandinav.*, 1943, vol. 5.
4. Bauer. — L'héparine dans la thrombose et l'embolie. *The Lancet*, 30 mars 1946, p. 447.
5. Bickel. — Thérapeutique anticoagulante moderne. *Concours médical*, nos 13-14, 10 avril 1946, p. 307-309.
6. Bouverain. — Emploi de l'héparine en thérapeutique. *Presse médicale*, 22 janv. 1944, p. 21.
7. — Les anticoagulants; action du M. B. H. C. *Arch. des mal. du cœur*, avril 1945, nos 3-4, p. 79.

7 *bis*. — Un anticoagulant nouveau, l'acétate de Néodyne. *Journ de méd. prat. et de chir.*, t. CXVI, sept. 1945, p. 149-152.

8. Charrier-Goumain. — Embolie humérale post-pneumonique; artériectomie tardive. *Bordeaux chirurgical*, avril 1938, vol. 9, p. 106.
9. Daughtry. — Dicoumarol en chirurgie. *Amer. Journ. of Surg.*, vol. 68, n° 1, avril 1945, p. 80-83.
10. Dessaint. — Artériectomie pour embolie. *Normandie*, nov. 1937, p. 292.
11. Dumas-Clavel-Francillon. — Artériectomie pour embolie de l'artère poplitée. *Monde médical*, 3 avril 1938, p. 377.

11 *bis*. — Eriksen, Jacobsen et Plum. — Effet anticoagulant d'un dérivé hydrogéné du M. H. B. C. *Acta Pharmal. et Toxicol. Copenhague* (in *Semaine des Hôp. de Paris*, n° 20, 28 mai 1946, p. 948).

12. Evan (James A.) et Boller (Raymond J.). — Subcutaneous heparin in Pitkin menstruum. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 13 juill. 1946, vol. 131, n° 11, p. 879.

13. Facquet, Sassier et Kish. — L'effet du Dicoumarol sur le taux de prothrombine et la coagulation plasmatique. *Bull. Soc. biol.*, mars 1945, n^{os} 5-6, p. 262-263.

14. Fiole et Funck Brentano. — Rapports au Congrès de chirurgie de 1937 sur les embolies artérielles et leur traitement.

15. Fontaine. — Identification et traitement de l'embolie pulmonaire. *Journ. de chir.*, 1946, n^{os} 5-6.

15 *bis*. Fontaine et Brauzen. — Le diagnostic artériographique différentiel entre embolie artérielle et thrombose aiguë. *Lyon chirurgical*, 1939, t. 36, p. 653.

16. Frédéricq (P.). — Données récentes sur la coagulation du sang. *Actualités biochimiques* (Marcel Florkin), fasc. 5. Masson, 1946.

16 *bis*. Funck Brentano. — Les embolies artérielles. *Semaine des hôp. de Paris*, 1er juin 1939, t. XV.

17. — Le diagnostic différentiel des embolies artérielles des membres. *Presse médicale*, 25-29 nov. 1939, n^{os} 88-89, p. 1568.

17 *bis*. — Embolies artérielles des membres. *Encyclop. médico-chir., Pathol. chir. gén.* 15005 A.

18. Gordon et Murray. — L'héparine dans la thrombose et l'embolie. *The Brit. Journ. of Surg.*, juill. 1939, et avril 1940, vol. XXVII.

19. Grégoire. — L'embolie artérielle des membres. *Paris médical*, 11 mars 1939.

20. Grumberg et Krauss. — L'héparine. *Presse médicale*, 1er févr. 1939, n° 9, p. 158.

21. Haimovici. — Les embolies artérielles des membres. Masson, 1937.

22. Hoeftman. — Embolectomie de l'artère humérale avec guérison *Mém. de l'Acad. de chir.*, 1939, t. 65, p. 581.

24. Jorpes. — L'héparine pour la prévention et le traitement de la thrombose. *Acta Med. Scandinav.*, *vol.* CVII, 23 avril 1941.

25. Justin-Besançon. — Pathogénie générale des accidents provoqués par les embolies artérielles. *Semaine des Hôp. de Paris*, 15 mai 1938.

26. Klien Bertha. — La thérapeutique anticoagulante des occlusions de la veine centrale de la rétine. *Arch. d'ophtalmol.*, t. 5, n° 4, 1945, p. 516 517.

27. Langeron. — Syndrome clinique et radiologique d'oblitération artérielle sans oblitération anatomique. *Presse médicale*, sept. 1939, n° 70, p. 1317.

28. Laville. — Emploi des anticoagulants dans les phlébites puerpérales. Thèse Bordeaux, 1946.

29. Léger. — Contrôle phlébographique du traitement des phlébites par un dérivé de la Coumarine. *Bulletin médical*, n° 30, 21 oct. 1946, p. 377.

30. Leriche. — L'embolie artérielle. *Presse médicale*, 27 oct. 1945.

31. — Les lois de la thrombose artérielle. Masson.

32. — Physio-pathologie de la maladie vaso-motrice. Masson, 1945, p. 197.

33. Linton. — Embolectomie de la bifurcation aortique sous héparine. *Surg. Gynecol. and Obst.*, mai 1945. vol. 80.

34. Lœwe (Léo) et Rosenblatt (Philip). — Venous thrombo-embolie disease. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 16 févr. 1946, vol. 130, n° 7, p. 387.

35. Mariau (P.). — Embolectomie de l'artère humérale. Mort au quinzième jour de la maladie causale. *Mém. de l'Acad. de chir.*, 1939, t. 65, p. 581.

36. Ménégaux. — A propos des embolies artérielles. *Mém. de l'Acad. de chir.*, 1939, vol. 65, p. 608.

36 *bis*. Meunier et Mentzer. — A propos du « Dicoumarol », « antivitamine K ». *La Presse médicale*, n° 28, 14 juill. 1945, p. 390.

37. Obry. — Embolie de l'origine de l'artère humérale; guérison. *Méd. de l'Acad. de chir.*, 1939, vol. 65, p. 891.

38. Peters. — Emploi du Dicoumarol dans la thrombose aiguë des coronaires. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, vol. 130, n° 7, p. 398.

39. Rosenquist. — Emploi de l'héparine contre l'embolie artérielle et les complications de nature thrombosante. *Acta Med. Scandinav.*, mars-avril 1944, p. 48.

39 *bis*. — L'héparine contre l'embolie et les complications thrombosiques. *Acta Med. Scandinav.*, 23 avril 1941, vol. 107, p. 160, in *Arch. des mal. du cœur*, nos 3-4, p. 48.

40. Routier, Iselin, et Heim de Balzac. — Un cas de syndrome embolique d'un gros tronc artériel chez une mitrale. *Presse médicale*, 1942, p. 667.

41. — Syndrome d'oblitération aiguë chez une mitrale. *Arch. des mal. du cœur*, t. XXXIV, 1941, p. 247.

42. Salles. — Le taux de prothrombine; son dosage dans le sang. L'hyperprothrombinémie de la grossesse. Thèse Bordeaux, 1946.

43. Salmon. — Les anastomoses artérielles. *Marseille médical*, 1939, t. I, p. 433.

44. Thore Olovson. — L'héparine dans le traitement et la prévention des embolies artérielles. *Acta Chir. Scandinav.*, 26 mai 1939, p. 487-495.

45. — A propos de huit embolectomies. *Acta Chir. Scandinav.*, sept. 1938, p. 281.

46. Varangot-Vassy. — Etude expérimentale et clinique de l'action du Dicoumarol sur les thromboses veineuses. *Sem. des Hôp. de Paris*, 21 mars 1946, n° 11, p. 476-480.

47. — Essai de prévention des thromboses veineuses expérimentales chez le lapin par la dicoumarine. *C. R. des séances de la Soc. de biol. et de ses filiales*, n° 5, 6 mars 1945, p. 272-274.

48. Vassy. — Etude expérimentale et clinique du Dicoumarol dans les thromboses. Thèse Paris, 1945.

49. Wertheimer et Vincent. — Trois cas d'oblitération aortique. *Lyon chirurgical*, juill. et août 1939, p. 419.

50. Wertheimer et Mansuy (Michel). A propos des oblitérations aiguës des membres. *Lyon chirurgical*, 1939, t. 36, p. 379.

Dépôt légal effectué en 1953 (4e trimestre).

26733. — Imprimeries Delmas, Bordeaux (31.0192).